

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK

B6

DIALOGWEB

Guided Search new search favorites settings cost logoff help

② Targeted Search Records for: Derwent World Patents save as alert... save strategy only...

Output Format: Full Record Output as: Browser display/send
Modify select back to search back to picklist
Tally none Records 1 of 1 In full Format

 1.

1/19/1

010420059 **Image available**

WPI Acc No: 1995-321374/199542

XRAM Acc No: C95-142817

New imidazolidinone cell aggregation inhibitors - useful for
treating, e.g. thrombosis, arteriosclerosis, embolism, infarction,
osteoporosis, tumours, metastases and inflammation.

Patent Assignee: THOMAE GMBH KARL (THOM)

Inventor: AUSTEL V; GUTH B; HIMMELSBACH F; LINZ G; MUELLER T; PIEPER H;
WEISENBERGER J

Number of Countries: 020 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4407961	A1	19950914	DE 4407961	A	19940310	199542 B
WO 9524405	A1	19950914	WO 95EP726	A	19950228	199542

Priority Applications (No Type Date): DE 4407961 A 19940310

Cited Patents: EP 503548; EP 587134

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 4407961 A1 16 C07D-403/08

WO 9524405 A1 C07D-401/06

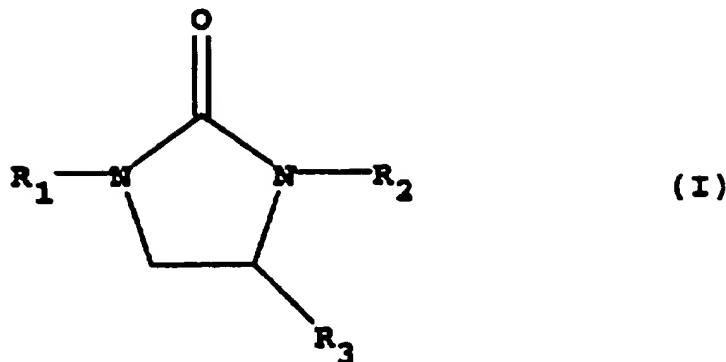
Designated States (National): CA JP MX US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL
PT SE

Abstract (Basic): DE 4407961 A

N,N-Disubstd.-imidazolidin-2-one derivs. of formula (I) and their salts are new: R1 = 1-(pyrid-4-yl or piperidin-4-yl)-1,4-piperidinylene; or 1-(piperidin-4-yl)-cis- or trans-1,4-cyclohexylene; or R1 = 2-(piperidin-4-yl)ethyl if R2 = 3-chloro-4-(2-carboxyethyl)-phenyl or 3-chloro-4-2-(1-4C-al koxycarbonyl)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(I)

Title Terms: NEW; IMIDAZOLIDONE; CELL; AGGREGATE; INHIBIT; USEFUL; TREAT; THROMBOSIS; ARTERIOSCLEROSIS; EMBOLISM; INFARCTION; OSTEOPOROSIS; TUMOUR; METASTASIS; INFLAMMATION

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-401/06; C07D-403/08

International Patent Class (Additional): A61K-031/415; A61K-031/44;

A61K-031/445; C07D-211/44; C07D-233/36; C07D-401/08; C07D-401/14;

C07D-403/04; C07D-403/14

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D09; B07-D11; B14-C03; B14-F01B; B14-F02D1; B14-F04; B14-F07; B14-H01; B14-K01; B14-N01; B14-N17C; B14-S04; B14-S05

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F011 F012 F013 F014 F019 F431 F433 F499 F523 G013 G035 G039 G100
G111 G563 G599 H121 H2 H201 H212 J0 J011 J151 J171 J251 J271 J5 J521
L9 L921 M116 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240
M272 M280 M281 M312.M320 M321.M332 M342 M372 M391 M413 M510 M522
M523 M530 M531 M540 M541 M542 M630.M640 M650 M710 M800 M903 M904
P522 P633 P813 P814 9542-01001-N

02 F011 F012 F013 F014 F015 F433 F513 G013 G015 G035 G100 G563 H2 H212
H602 H641 J0 J011 J151 J171 J251 J271 J5 J521 L9 L941 M210 M211 M212
M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M272 M280 M281 M312 M321
M322 M332 M342 M372 M373 M391 M413 M510 M522 M530 M531 M540 M541
M630 M640 M650 M710 M800 M903 M904 P522 P633 P813 P814 9542-01002-N

Generic Compound Numbers: 9542-01001-N; 9542-01002-N

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

©1997-2002 The Dialog Corporation -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

B6

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENTAMT(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 44 07 961 A 1

(51) Int. Cl. 6:

C07D 403/08

C 07 D 403/04

C 07 D 403/14

C 07 D 233/36

C 07 D 211/44

A 61 K 31/445

A 61 K 31/44

// (C07D 403/08,
233:36,211:26) (C07D
403/14,233:36,
211:26,213:72)

DE 44 07 961 A 1

(21) Aktenzeichen: P 44 07 961.3
(22) Anmeldetag: 10. 3. 94
(43) Offenlegungstag: 14. 9. 95

(71) Anmelder:

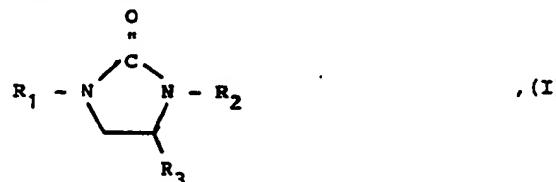
Dr. Karl Thomaes GmbH, 88400 Biberach, DE

(72) Erfinder:

Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE; Pieper, Helmut, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Austel, Volkhard, Prof.
Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Linz, Günter,
Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE;
Weisenberger, Johannes, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Guth, Brian, Dr., 88447 Warthausen,
DE; Müller, Thomas, Dipl.-Chem. Dr., 26188
Edewecht, DE

(54) Imidazolidin-2-one, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

(57) Die Erfindung betrifft neue Imidazolidin-2-one der allgemeinen Formel

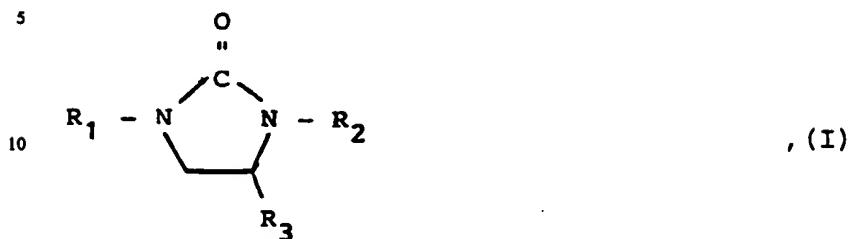


In der
 R₁ bis R₃ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere,
 deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren
 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder
 organischen Säuren oder Basen, welche u. a. wertvolle
 pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise
 aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen
 enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren
 zu ihrer Herstellung.

DE 44 07 961 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Imidazolidin-2-one der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche u. a. wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet
 R_1 eine in 1-Stellung durch eine 4-Pyridyl- oder 4-Piperidinylgruppe substituierte 1,4-Piperidinylengruppe, eine in 1-Stellung durch eine 4-Piperidinylgruppe substituierte cis-1,4-Cyclohexyen- oder trans-1,4-Cyclohexylengruppe oder, falls R_2 eine 3-Chlor-4-(2-carboxyethyl)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[2-(Alkoxy carbonyl)ethyl]-phenylgruppe oder R_3 eine Methylgruppe darstellt, auch eine 2-(4-Piperidinyl)ethylgruppe,
 R_2 eine 4-(2-Carboxyethyl)phenyl- oder 4-[2-(Alkoxy carbonyl)ethyl]phenylgruppe, in denen der Phenylkern in 3-Stellung durch ein Chloratom substituiert sein kann, eine 4-Carboxycyclohexyl- oder 4-(Alkoxy carbonyl)cyclohexyl-Gruppe und R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
wobei jeweils das Stickstoffatom der bei der Definition des Restes R_1 erwähnten Piperidinylgruppe zusätzlich auch durch R_4 substituiert sein kann, wobei R_4 eine Acetyl-, Trifluoracetyl-, Alkoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkyl- oder Benzylgruppe darstellt, und die bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können.

Beispielsweise seien folgende erfindungsgemäße Verbindungen erwähnt:
3-[4-(2-Carboxyethyl)phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on,
3-[3-Chlor-4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on,
1-[trans-4-Carboxycyclohexyl]-3-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on,
1-[trans-4-Carboxycyclohexyl]-3-[1-(4-pyridyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on,
1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-3-[1-(4-piperidinyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,
1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[trans-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,
1-[trans-4-Carboxycyclohexyl]-3-[cis-4-(4-piperidinyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,
1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[cis-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,
1-[2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-3-[4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on,
3-[3-Chlor-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-1-[2-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on und
1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on und
deren Salze.

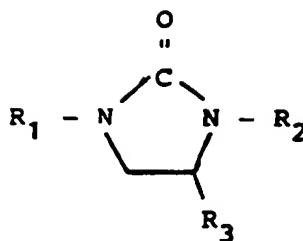
Als bevorzugte Verbindungen seien folgende Verbindungen genannt:

- 55 (a) 3-[4-(2-Carboxyethyl)phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on,
(b) 3-[3-Chlor-4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on,
(c) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[trans-4-(4-piperidinyl)cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,
(d) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[cis-4-(4-piperidinyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,
(e) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on und
(f) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-pyridyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on sowie

deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

- a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Carboxygruppe enthält:
Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

in der

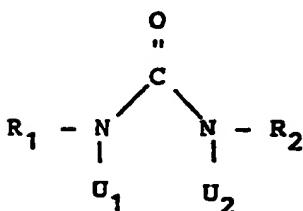
R₁, R₂ und R₃ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R₂ eine Alkoxy carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Thermolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Carboxygruppe enthält.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemische oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Äthanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bedeutet der umzuwendende Rest in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die tert.Butyloxycarbonylgruppe, so kann diese Gruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, in die Carboxygruppe übergeführt werden.

Eine in einer Verbindung der allgemeinen Formel II gegebenenfalls vorhandene Acetylmino-, Trifluoracetylmino-, Alkoxy carbonylimino- oder Benzyloxycarbonyliminogruppe kann bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen in die entsprechende Iminogruppe übergeführt werden.

b) Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

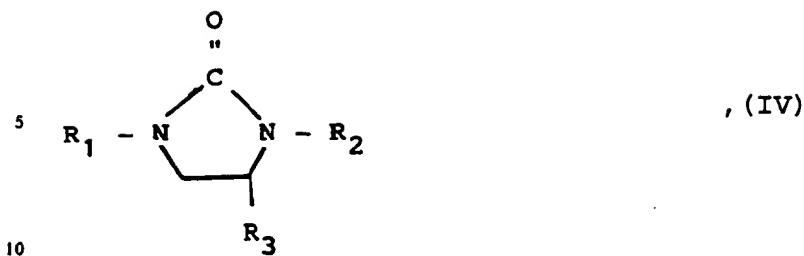


in der

R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind, einer der Reste U₁ oder U₂ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U₁ oder U₂ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Ethylgruppe, die zusätzlich in 2-Stellung durch eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Sulfonsäureestergruppe, z. B. durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, substituiert ist, darstellen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumkarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphan/Azodicarbonsäure-diethylester bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

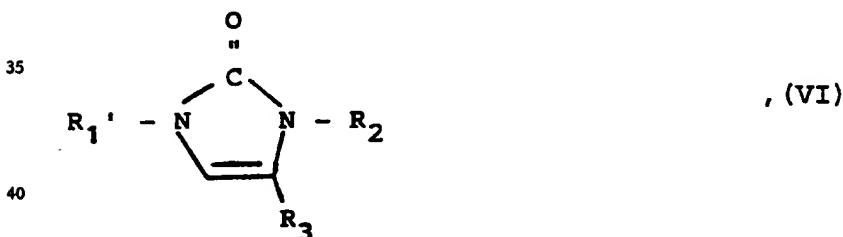
c) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 15 R₁, R₂ und R₃ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste R₁ oder R₂ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R₁ oder R₂ die für R₁ oder R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₁-R_a (V)

20 in der
 R_a die für R₁ oder R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und
 Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Hydroxy- oder Sulfonsäureestergruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeutet.
 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natronlauge, Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.
 25 d) Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

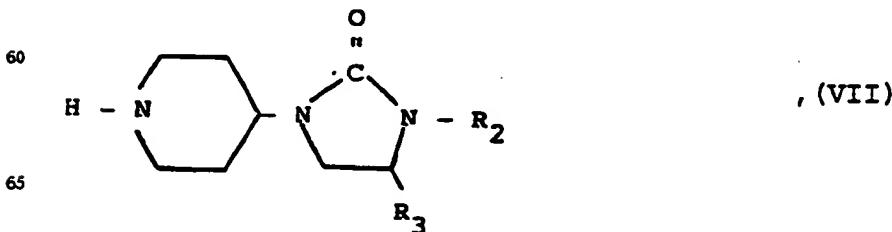


in der
 45 R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind und
 R₁' die für R₁ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und zusätzlich anstelle der eingangs erwähnten cis- oder trans-1,4-Cyclohexylengruppe auch eine 1,4-Phenylengruppe enthalten kann.

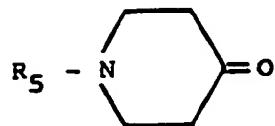
Die katalytische Hydrierung erfolgt mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle, Rhodium/Platin oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

50 e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine in 1-Stellung durch eine 4-Piperidinylgruppe substituierte 1,4-Piperidinylengruppe darstellt, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch R₄ substituiert sein kann:

55 Reduktive Aminierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

 R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

in der

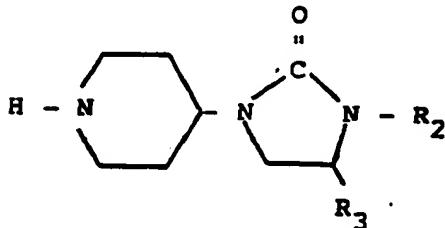
 R_5 für R_4 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder ein Wasserstoffatom darstellt.

Die reduktive Aminierung wird in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Methanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6 bis 7 und bei Raumtemperatur und in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie einem Molekularsieb oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar und bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine in 1-Stellung durch eine 4-Pyridylgruppe substituierte 1,4-Piperidinylengruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



25

30

in der

 R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind, mit einem 4-Halogen-pyridin.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Ethylenglycoldimethylether, tert.Butanol oder Ethylenglykoldimethylether/tert.Butanol in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat, N-Ethyl-diisopropylamin oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butoxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methanol oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde,

35

40

45

50

55

60

65

in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsaure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele).

In Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Band E4, von H. Hagemann, Georg Thieme Verlag, 1983, wird beispielsweise ab Seite 368 die Herstellung von entsprechenden cyclischen Harnstoffverbindungen beschrieben. Außerdem wird im gleichen Band ab Seite 355 beispielsweise auch die Herstellung von entsprechenden gegebenenfalls als Ausgangsverbindungen benötigten Harnstoffverbindungen beschrieben.

So erhält man beispielsweise ein entsprechendes cyclisches Harnstoffderivat durch Cyclisierung eines entsprechend substituierten Harnstoffs, welcher seinerseits durch Umsetzung eines entsprechenden Amins mit einem entsprechenden Isocyanat erhalten wird, oder durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Diamins mit einem Kohlensäurederivat wie Phosgen.

In den so erhaltenen cyclischen Ausgangsverbindungen bzw. bereits in den für ihre Herstellung erforderlichen Ausgangsverbindungen kann

eine gegebenenfalls vorhandene Estergruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxygruppe und eine gegebenenfalls vorhandene Carboxygruppe in eine Estergruppe übergeführt werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Imidazolidin-2-one der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von ^3H -BIBU 52 an Humanthrombozyten

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit ^3H -BIBU 52 [—(3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[carboxyl]methyl]-2-pyrrolidinon[3- ^3H -4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden ^{125}I -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-42 14 245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der ^3H -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei $170 \times g$ zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1 : 10 verdünnt. 750 μl werden mit 50 μl physiologischer Kochsalzlösung, 100 μl Testsubstanzlösung, 50 μl ^{14}C -Sucrose (3.700 Bq) und 50 μl ^3H -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz

stanz 5 µl BIBU 52 (Endkonzentration: 30 µM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei 10000 × g zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 µl hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 µl 0,2N NaOH gelöst, 450 µl werden mit 2 ml Szintillator und 25 µl 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ¹⁴C-Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der ³H-Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

2. Antithrombotische Wirkung

Methodik: Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14% im Volumenverhältnis 1 : 10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC₅₀ bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse.

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC ₅₀ [µM]	Hemmung der Plätt- chenaggregation EC ₅₀ [µM]
1	0.330	0.190
1 (1)	0.610	0.340
1 (4)	0.019	0.038
1 (5)	0.730	0.350

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen cyclischen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z. B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovaskulären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminale Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 µg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 µg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansyntheseinhibitoren oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α-Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesteraseinhibitoren, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktiverer Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I

N-[2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-N-(2-hydroxy-1-propyl)-N-[4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]phenyl]-harnstoff

5 Zu 4,7 g N-[2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-N-(2-hydroxy-1-propyl)-amin [R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20 : 50 : 20 : 10); hergestellt durch Umsetzung von 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-piperidin mit 1-Amino-2-propanol in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin] in 30 ml Dioxan werden 3 g 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]phenyl-isocyanat (hergestellt aus dem entsprechenden Amin durch Umsetzung mit Phosgen) gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, in Essigester gelöst und zweimal mit 2N Zitronensäure und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird eingeengt und durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (1 : 1) gereinigt.
Ausbeute: 4,0 g (50% der Theorie),

10 R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)
Analog Beispiel I wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-harnstoff

20 Das als Amin eingesetzte N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-amin [R_f-Wert: 0,73 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20 : 50 : 20 : 10)] wird durch Umsetzung von 1-Benzyl-piperidin-4-on mit Aminoacetaldehyd-dimethylacetal und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid erhalten. Das als Isocyanat eingesetzte [trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-isocyanat wird durch Umsetzung des entsprechenden Amin-hydrochlorids mit Phosgen erhalten.

25 Schmelzpunkt: 79—80°C
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5)

Beispiel II

30 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-piperidin

Eine Lösung von 1,3 g 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidin in 30 ml Methylenchlorid werden mit 710 mg Methansulfonylchlorid versetzt und im Eisbad abgekühlt. Dazu werden 640 mg Triethylamin langsam zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren wird mit Eiswasser versetzt, das Gemisch 15 Minuten gerührt und anschließend die organische Phase abgetrennt und eingeengt. Der Rückstand wird mit wenig Diisopropylether und Petrolether gerührt, das Produkt abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 1,37 g (80% der Theorie),

Schmelzpunkt: 81—84°C
R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

Beispiel III

1-[3-Chlor-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on

45 Zu 6,35 g N-(2-Chlorethyl)-N'-[3-chlor-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-harnstoff in 25 ml Dimethylformamid werden bei 35°C 2,35 g Kalium-tert-butylat in 25 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach 1,5 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigester (9 : 1) und Methylenchlorid/Methanol (98 : 2) gereinigt.

50 Ausbeute: 2,65 g (64% der Theorie),
Schmelzpunkt: 129—132°C
R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 9 : 1)

Beispiel IV

55 N-(2-Chlorethyl)-N'-[3-chlor-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-harnstoff

Zu 4,05 g 3-(4-Amino-2-chlor-phenyl)propionsäure-methylester [Schmelzpunkt 52—54°C; hergestellt durch Hydrierung von 3-(4-Nitro-2-chlor-phenyl)propionsäure-methylester in Gegenwart von Palladium/Kohle in Essigester] in 50 ml Dioxan werden 1,9 ml 2-Chlorethyl-isocyanat zugetropft und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und ohne weitere Reinigung umgesetzt.
R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 98 : 2)

Beispiel V

65 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

3,3 g 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)-3H-imidazol-2-on werden in einem

Gemisch aus 60 ml Methanol und 3 ml methanolischer Salzsäure 12 Stunden bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi in Gegenwart von 0,5 g Palladium/Kohle hydriert. Es wird abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrührt, das Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,95 g (100% der Theorie),
Schmelzpunkt: 248–252°C

R_f-Wert: 0,65 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

5

Beispiel VI

1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)-3H-imidazol-2-on

10

8,2 g N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-harnstoff werden in 35 ml Trifluoressigsäure 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Es wird eingeengt, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen, mit Eiswasser versetzt und unter Rühren mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus tert.Butyl-methylether kristallisiert.

15

Ausbeute: 2,7 g (35% der Theorie),

Schmelzpunkt: 142–145°C

R_f-Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9 : 1)

20

Beispiel VII

1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)phenyl]-3H-imidazol-2-on

25

Hergestellt durch Umsetzung von N-(2,2-Diethoxyethyl)-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)-anilin mit [trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-isocyanat in Toluol bei 100°C und anschließendem trockenen Erhitzen des Rohproduktes auf 125°C.

Schmelzpunkt: 178–179°C

R_f-Wert 0,36 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 3)

30

Beispiel VIII

N-(2,2-Diethoxyethyl)-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)-anilin

35

Hergestellt aus 1-Trifluoracetyl-4-phenyl-piperidin durch Nitrierung, katalytischer Hydrierung und anschließender Umsetzung mit Bromacetalddehyd-diethylacetal in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin.

R_f-Wert: 0,90 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 3)

40

Beispiel I

3-[4-(2-Carboxyethyl)phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

45

690 mg 1-[2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-3-[4-(2-(methoxycarbonyl)ethyl)phenyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on werden mit 3N Salzsäure 2,5 Stunden am Rückfluß erhitzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und der Rückstand mit Diethylether vertrieben. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

45

Ausbeute: 380 mg (58% der Theorie),

R_f-Wert: 0,61 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

50

(1) 3-[3-Chlor-4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on × 1,1 HCl × 0,7 H₂O

R_f-Wert: 0,45 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

55

Berechnet:

C 52,75, H 6,64, N 9,71, Cl 17,21;

Gefunden:

C 52,92, H 6,70, N 9,63, Cl 16,93.

(2) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-piperidinyl)piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

60

R_f-Wert: 0,82 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

65

(3) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on [R_f-Wert: 0,42 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)] wird durch Umsetzung von 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on-

hydrochlorid mit 4-Chlor-pyridin in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 120°C erhalten.
R_f-Wert: 0,56 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6 : 4)

(4) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[trans-4-(4-piperidinyl)cyclohexyl]-imidazolidin-2-on × 1,1 HCl

Durchführung mit Eisessig/halbkonzentrierter Salzsäure. Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[trans-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)cyclohexyl]imidazolidin-2-on [R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 3 : 2)] wird durch Hydrierung von 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)phenyl]-3H-imidazol-2-on in Gegenwart von Rhodium/Platin-Katalysator in Eisessig und anschließender Isomerentrennung durch Kieselgelchromatographie erhalten.
Schmelzpunkt: 321—325°C

Berechnet:
C 60,39, H 8,71, N 10,06, Cl 9,34;
Gefunden:
C 60,02, H 8,79, N 9,89, Cl 9,18.

(5) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[cis-4-(4-piperidinyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on × 1,4 HCl

Durchführung mit Eisessig/halbkonzentrierter Salzsäure. Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[cis-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)cyclohexyl]imidazolidin-2-on [R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 3 : 2)] wird durch Hydrierung von 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)phenyl]-3H-imidazol-2-on in Gegenwart von Rhodium/Platin-Katalysator in Eisessig und anschließender Isomerentrennung durch Kieselgelchromatographie erhalten.
Schmelzpunkt: 336—337°C

Berechnet:
C 58,85, H 8,56, N 9,80, Cl 11,58;
Gefunden:
C 58,62, H 8,59, N 9,66, Cl 11,37.

Beispiel 2

1-[2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-3-[4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on

Zu 1 g N-[2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-N-(2-hydroxy-1-propyl)-N'-[4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]phenyl]harnstoff und 550 mg Triphenylphosfin in 15 ml Acetonitril werden 380 mg Azodicarbonsäurediethylester in 2 ml Acetonitril zugetropft und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Essigester und Cyclohexan versetzt und abgesaugt. Das Filtrat wird eingeeengt und durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester = 2 : 1 gereinigt.
Ausbeute: 0,76 g (79% der Theorie),
R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

Beispiel 3

3-[3-Chlor-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-1-[2-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on

Zu 2,65 g 1-[3-Chlor-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-imidazolidin-2-on in 50 ml Dimethylformamid werden 409 mg Natriumhydrid (55%ig in Paraffinöl) gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2,88 g 1-tert.Butyloxycarbonyl-4-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-piperidin zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird zwischen Essigester und verdünnter Zitronensäurelösung verteilt, die wäßrige Phase wird nochmals mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet. Es wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (6 : 4) gereinigt.
Ausbeute: 3,14 g (68% der Theorie),
R_f-Wert: 0,33 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6 : 4)

Beispiel 4

1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on

Zu einem Gemisch aus 700 mg 1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2-on, 300 mg 1-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on, 10 ml Methanol, 0,5 g Molekularsieb (4Å) und 30 mg Eisessig werden 75 mg Natriumcyanborhydrid gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Eiswasser und Essigester versetzt und mit Zitronensäurelösung

sung angesäuert. Nachdem das Gemisch einige Minuten gerührt wurde, wurde mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt, gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit wenig Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (95 : 5) gereinigt.

Ausbeute: 0,1 g (20% der Theorie)

R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 90 : 10 : 2)

5

Beispiel 5

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

10

Zusammensetzung

Wirkstoff	2,5 mg	
Mannitol	50,0 mg	
Wasser für Injektionszwecke, ad	1,0 ml	

15

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

20

Beispiel 6

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

25

Zusammensetzung

Wirkstoff	35,0 mg	
Mannitol	100,0 mg	
Wasser für Injektionszwecke, ad	2,0 ml	

30

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

35

Beispiel 7

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

40

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50,0 mg	
(2) Milchzucker	98,0 mg	
(3) Maisstärke	50,0 mg	
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg	
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>	
	215,0 mg	

45

50

Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepräbt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

55

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

56

60

65

Beispiel 8

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Milchzucker	136,0 mg
	(3) Maisstärke	80,0 mg
10	(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

Herstellung

15

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkurve.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

20

Beispiel 9

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

25

Zusammensetzung

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
30	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>

160,0 mg

Herstellung

35

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

40

Beispiel 10

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

45

Zusammensetzung

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
50	(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>

430,0 mg

Herstellung

55

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

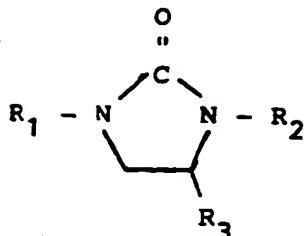
Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Patentansprüche

60

1. Imidazolidin-2-one der allgemeinen Formel

65



in der

R₁ eine in 1-Stellung durch eine 4-Pyridyl- oder 4-Piperidinylgruppe substituierte 1,4-Piperidinylengruppe, eine in 1-Stellung durch eine 4-Piperidinylgruppe substituierte cis-1,4-Cyclohexylen- oder trans-1,4-Cyclohexylengruppe

oder, falls R₂ eine 3-Chlor-4-(2-carboxyethyl)-phenyl- oder 3-Chlor-4-[2-(alkoxycarbonyl)ethyl]-phenylgruppe oder R₃ eine Methylgruppe darstellt, auch eine 2-(4-Piperidinyl)ethylgruppe,

R₂ eine 4-(2-Carboxyethyl)phenyl- oder 4-[2-(Alkoxy carbonyl)ethyl]phenylgruppe, in denen der Phenylkern in 3-Stellung durch ein Chloratom substituiert sein kann,

eine 4-Carboxycyclohexyl- oder 4-(Alkoxy carbonyl)cyclohexyl-Gruppe und

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

wobei jeweils das Stickstoffatom der bei der Definition des Restes R₁ erwähnten Piperidinylgruppe zusätzlich auch durch R₄ substituiert sein kann, wobei

R₄ eine Acetyl-, Trifluoracetyl-, Alkoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkyl- oder Benzylgruppe darstellt, und

die bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

3-[4-(2-Carboxyethyl)phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on,

3-[3-Chlor-4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on,

1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on,

1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-pyridyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on,

1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-3-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on,

1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[trans-4-(4-piperidinyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[trans-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[cis-4-(4-piperidinyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[cis-4-(1-trifluoracetyl-4-piperidinyl)cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,

1-[2-(1-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-3-[4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on,

3-[3-Chlor-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-phenyl]-1-[2-(1-tert.-butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on und

1-[trans-4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-3-[1-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on sowie

deren Salze.

3. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-[4-(2-Carboxyethyl)phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-4-methyl-imidazolidin-2-on,

(b) 3-[3-Chlor-4-(2-carboxyethyl)-phenyl]-1-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-imidazolidin-2-on,

(c) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[trans-4-(4-piperidinyl)cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,

(d) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[cis-4-(4-piperidinyl)-cyclohexyl]-imidazolidin-2-on,

(e) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-piperidinyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on und

(f) 1-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-3-[1-(4-pyridyl)-piperidin-4-yl]-imidazolidin-2-on sowie

deren Salze.

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

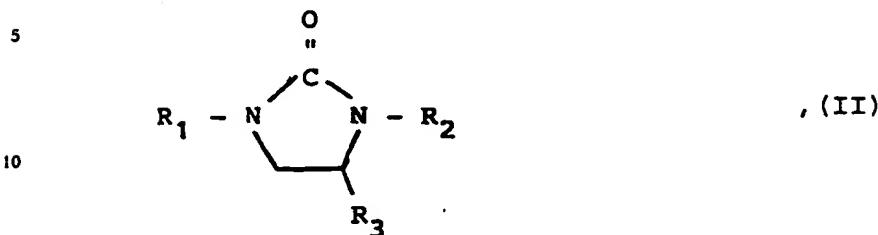
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

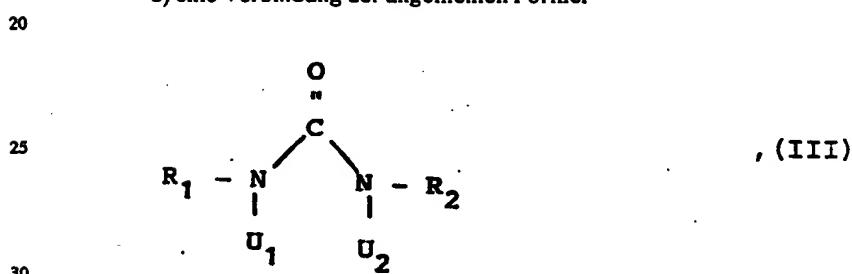
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

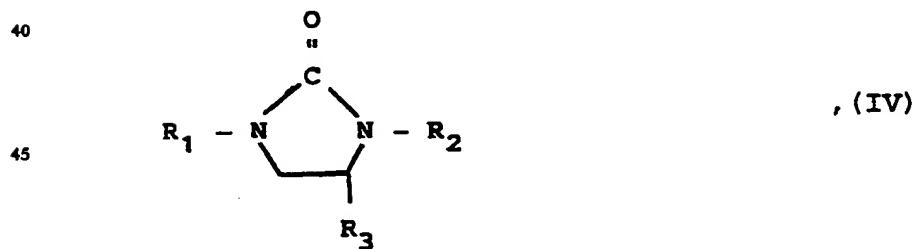
a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Carboxygruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der
R₁, R₂ und R₃ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, daß R₂ eine Alkoxykarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Thermolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Carboxygruppe enthält, umgewandelt wird oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

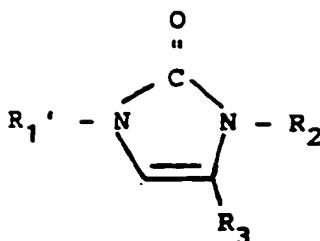


in der
R₁ und R₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, einer der Reste U₁ oder U₂ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U₁ oder U₂ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Ethylgruppe, die zusätzlich in 2-Stellung durch eine nukleophile Austrittsgruppe substituiert ist, darstellen, cyclisiert wird oder
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



50 in der
R₁, R₂ und R₃ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, daß einer der Reste R₁ oder R₂ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R₁ oder R₂ die für R₁ oder R₂ in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

55 Z₁—R₄ (V)
in der
R₄ die für R₁ oder R₂ in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnten Bedeutungen besitzt und
Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel



5

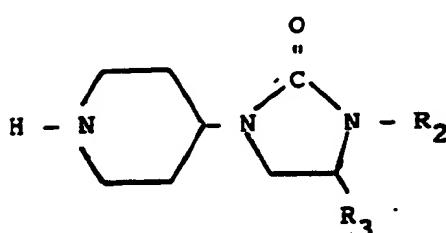
10

in der

R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind und R_{1'}, die für R₁ in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnten Bedeutungen besitzt und zusätzlich anstelle der in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnten cis- oder trans-1,4-Cyclohexylengruppe auch eine 1,4-Phenylengruppe enthalten kann, hydriert wird oder e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine in 1-Stellung durch eine 4-Piperidinylgruppe substituierte 1,4-Piperidinylengruppe darstellt, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch R₄ substituiert sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel

15

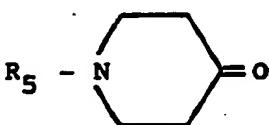
20



25

30

in der

R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

35

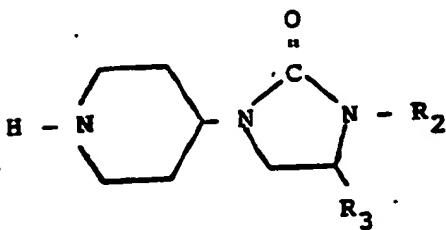
40

in der

R₅ die für R₄ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder ein Wasserstoffatom darstellt, reduktiv aminiert wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine in 1-Stellung durch eine 4-Pyridylgruppe substituierte 1,4-Piperidinylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

45



50

55

in der

R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, mit einem 4-Halogen-pyridin umgesetzt wird und

erforderlichenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

60

65

- Leerseite -